

氏名	栗 山 真 紀
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3588号
学位授与年月日	平成11年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	ラットにおけるアルコール摂取パターンと肝発癌の関係について
論文審査委員	主 査 教 授 黒木 哲夫 副主査 教 授 福島 昭治 副主査 教 授 木下 博明

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】慢性アルコール摂取の肝発癌におよぼす影響を検討するため、数種のアルコール摂取パターンを設定し、中期肝発癌モデルを用いて、肝単位面積あたりのglutathione S transfease-P positive foci (GST-P陽性foci) の数および面積とornithine decarboxylase activity (肝ODC活性) を指標として各パターンにおける発癌状況を検討した。

【方法】実験1：6週齢の雄性Wistar系ラットを用い、すべてのラットに体重kgあたり200mgのdiethyl nitrosoamine(DEN)を腹腔内投与し、2週間は固形飼料と水を自由に与えた。3週日よりアルコール投与方法により以下の5群に分けた。対象群：コントロール食(C食)にて24週間飼育。離脱群：5%アルコール食(5%A食、総カロリーの36%のethanolを含む)を12週間投与後、C食にて12週間飼育。継続群：5%A食にて24週間飼育。間欠投与群：5%A食とC食を2日間ずつ交互に与え24週間飼育。少量継続群：2.5%A食(総カロリーの18%のethanolを含む)にて24週間飼育。なお、すべてのラットに対し、DEN投与3週後に、約70%の肝切除を行った。実験2：実験1の離脱群のアルコール摂取中断後を、継続群と経時的に比較検討するために以下の7群に分けた(アルコール摂取の方法以外はすべて実験1と同様に飼育した)。1群：5%A食にて12週間飼育した。3, 5, 7群はA食にて12週間飼育した後C食にて、それぞれ3, 6, 12週飼育。2, 4, 6群はそれぞれ3, 5, 7群の対照として設け、5%A食にて12週間飼育した後さらに5%A食にて3, 6, 12週飼育した。

【結果】肝単位面積あたりのGST-P陽性fociの面積および数は離脱群が最も高値を示し、間欠投与群が最も低値を示し、離脱群において最も発癌が促進されている可能性が考えられた。肝ODC活性は、対照群が最も高値を示し、離脱群、間欠投与群はそれほど高値を示さなかった。実験2において、肝単位面積あたりのGST-P陽性fociの面積は、継続群では経時的な変化はみられなかったが、離脱群ではアルコール摂取中断後経時的に大きくなっていた。肝ODC活性は、継続群では経時的な変化はみられなかったが、離脱群のアルコール摂取中断3週、6週後である3群、5群では上昇しており、それぞれ同時期の継続群である2, 4群に比し有意に高値を示した。しかしアルコール摂取中断後12週の7群では活性は低下しており継続群と差はなかった。

【結語】慢性のアルコール摂取中断は肝細胞増殖を活性化し、肝発癌の進展に促進的に働く可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年、わが国においても、アルコール消費量の増加に伴い、慢性のアルコール摂取に伴う臓器障害は多岐にわたってきた。そのひとつにアルコール性肝障害があげられるが、なかでもアルコールの肝発癌に及ぼす影響に関しては特に重要であると考えられる。臨床疫学的に、アルコール多飲者は非飲酒者にくらべ肝癌発生率が高いとの報告がある。しかし、慢性のアルコール多飲者が断酒することにより肝癌の発生率が高くなったとの報告もあり、慢性アルコール摂取が肝発癌に促進的に作用するのか、あるいは抑制的に作用するのかは、いまだ明らかではない。本論文は、数種のアルコール摂取パターンを設定し、中期肝発癌モデルを用いて各パターンにおける発癌状況を検討したものである。

実験1ではアルコール摂取パターンにより以下の5群に分けた。対照群：コントロール食（C食）にて24週間飼育。離脱群：5%アルコール食（5%A食、総カロリー36%のethanolを含む）を12週間投与後、C食に変えて12週間飼育。継続群：5%A食にて24週間飼育。間欠投与群：5%A食とC食を2日間ずつ交互に与え24週間飼育。少量継続群：2.5%A食（総カロリーの18%のethanolを含む）にて24週間飼育。

実験2では実験1の離脱群のアルコール摂取中断後と継続群を経時的に比較検討するために以下の7群に分けた。（アルコール摂取の方法以外はすべて実験1と同様に飼育した）。1群：5%A食にて12週間飼育。3, 5, 7群はA食にて12週間飼育した後C食に換え、それぞれ3, 6, 12週飼育。2, 4, 6群はそれぞれ3, 5, 7群の対照として設け、アルコール食のみで同数週飼育した。実験1, 2ともに、肝発癌の指標として肝単位面積あたりのglutathione S transferase-P(GST-P)陽性細胞巢の面積および数を、肝細胞増殖の指標としてornithine decarboxylase(ODC)活性を用いた。

肝単位面積あたりのGST-P陽性細胞巢の面積および数は離脱群が最も高値を示し、離脱群において最も発癌が促進されている可能性が示唆された。肝ODC活性は、対照群が最も高値を示し、離脱群、間欠投与群はそれほど高値を示さず、肝単位面積あたりのGST-P陽性細胞巢の数および面積との間に相関関係はみられなかった。実験2において、肝単位面積あたりのGST-P陽性細胞巢の面積は、アルコール摂取中断後経時的に大きくなっていったが、継続群では経時的な変化はみられなかった。また、3群、7群はそれぞれの対照に比し有意に高値を示した。肝ODC活性は、継続群に経時的な変化はみられなかったが、離脱群のアルコール摂取中断3週、6週後は上昇しており、それぞれの対照に比し有意に高値を示した。しかしアルコール摂取中断後12週では活性は低下していた。以上より慢性のアルコール摂取中断は肝細胞増殖を活性化し、肝発癌の進展に促進的に働く可能性が示唆された。

本研究の結果は直ちに、ヒトにあてはめられるものではないが、非常に興味深い結果であり、本論文は、今まで詳細な検討のなされなかったアルコール摂取パターンと肝発癌に関して新たな知見を加えたものである。よって著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。